

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-89898

(43) 公開日 平成7年(1995)4月4日

| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|---------|-----|--------|
| C 0 7 C 59/13 | | 9356-4H | | |
| A 6 1 K 31/19 | ADN | 9454-4C | | |
| 31/35 | ABS | 9454-4C | | |
| | ADN | 9454-4C | | |
| 31/695 | ABX | 9454-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-262971

(22) 出願日 平成5年(1993)9月27日

(71) 出願人 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(72) 発明者 小林 馨

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野
薬品工業株式会社水無瀬研究所内

(72) 発明者 桂 実

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野
薬品工業株式会社水無瀬研究所内

(72) 発明者 川村 雅範

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野
薬品工業株式会社水無瀬研究所内

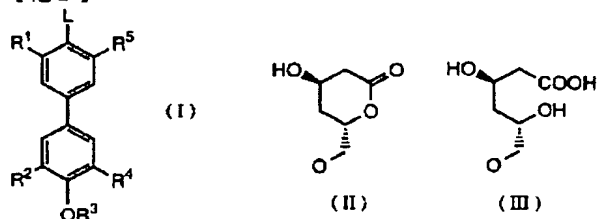
(74) 代理人 弁理士 大家 邦久

(54) 【発明の名称】 ビフェニル誘導体

(57) 【要約】

【構成】 式(I)で示されるビフェニル誘導体及びその非毒性塩〔式中、R¹はアルキル、シクロアルキル；R² および R⁴ はH、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、シクロアルキル、トリアルキルシリル；R³ はH、アシル；R⁵ はアルキル、シクロアルキル、p-フルオロフェニル；Lは式(II)または式(III)の基〕。

【化1】



心臓病等の予防及び／又は治療に有用である。

【効果】 HMG-CoAリダクターゼ阻害及び／又はコレステロール生合成阻害及び／又は抗酸化作用を有し、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、高リポタンパク血症、虚血性心疾患、冠動脈

AL6

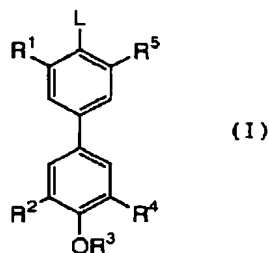
1

2

【特許請求の範囲】

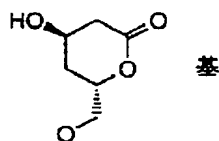
【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



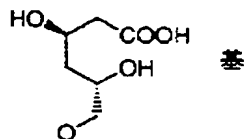
(式中、R¹ はC 1～6のアルキル基またはC 3～7のシクロアルキル基を表わし、R² およびR⁴ は同一または異なり、水素原子、C 1～8のアルキル基、C 1～4のアルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C 3～7のシクロアルキル基またはトリ (C 1～4アルキル) シリル基を表わし、R³ は水素原子またはC 2～5のアシル基を表わし、R⁵ はC 1～6のアルキル基、C 3～7のシクロアルキル基またはp-フルオロフェニル基を表わし、Lは

【化2】

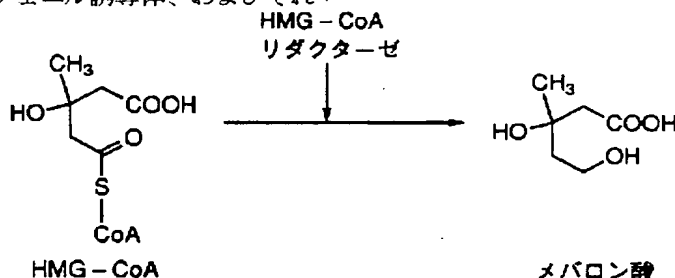


または

【化3】



を表わす。) で示されるビフェニル誘導体、およびそれ*



【0006】このHMG-C○Aリダクターゼを特異的に阻害すると、コレステロール生合成を直接抑制することができる。この結果、細胞内でのコレステロール合成が抑制され、細胞内のコレステロール含量が低下し、コレステロール需要が増大する。このため血中のコレステロールを細胞内にに取り込み、これに伴って血中のコレステロールが減少する、と考えられている。これまでHMG-C○Aリダクターゼに対してHMG-C○Aと競合※50

*らの非毒性塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

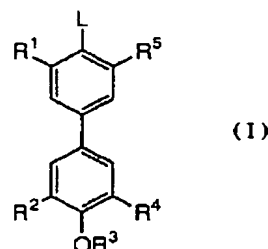
【産業上の利用分野】本発明は、ビフェニル誘導体に関する。さらに詳しくは、

1) 一般式 (I)

【0002】

【化4】

10



【0003】(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるビフェニル誘導体およびそれらの非毒性塩、

20 2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0004】

【発明の背景】心臓に血液を送る冠状動脈の硬化によって引き起される虚血性心疾患による死亡率が、近年増加している。この虚血性心疾患の危険因子としては血清中の脂質であるコレステロール濃度が高いことが原因であるとされている。コレステロールは酢酸に始まり、20数段階を経て生合成されるが、この際、3-ヒドロキシ-3-メチルー補酵素A (HMG-C○A) からメバロン酸になる過程で働いているHMG-C○Aリダクターゼが律速酵素となっている。

30

【0005】

【化5】

※することによりコレステロール合成を抑制するという考え方から、HMG-C○Aリダクターゼ阻害剤としては分子中にHMG-C○Aとよく似た部分構造をもつ化合物が研究されている。

【0007】また、コレステロール低下作用を持つものとしてアロブコールが用いられていたが、その作用の機序はまだ明らかでない。しかし、アロブコールはコレステロール低下作用のほかにアテローム性動脈硬化症進行

3

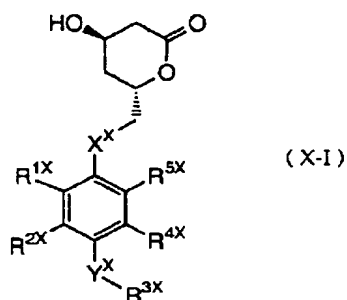
を回避する作用があることが知られている。この動脈硬化は、マクロファージなどが酸化作用により変性した低密度リポタンパク質(LDL)を取り込んでコレステロールエステルをいっぱい溜めた泡沫細胞となり、この泡沫細胞の蓄積により起こるとされている。プロアポールは、その抗酸化作用によってLDLの変性を妨げ、泡沫細胞の生成を抑制する効果があると考えられている。

【0008】

【従来の技術】最近の研究の成果として、HMG-CoAリダクターゼ阻害作用と抗酸化作用を併せ持つ薬剤が有用であることが見出されている。例えば、一般式(X-I)

【0009】

【化6】

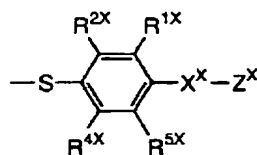


【0010】〔式中、 X^X および Y^X は同一であるかまたは異なり、酸素原子または硫黄原子であり、 R^{1X} および R^{5X} はいずれもイソプロピルであるかまたは異なってイソプロピル、シクロプロピルまたはフェニルラジカルであり、後者は弗素、塩素、臭素、トリフルオロメチルおよび/または各々1~4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシにより核がモノ置換乃至トリ置換されていてもよく、 R^{2X} および R^{4X} は同一または異なり、水素またはイソプロピル、シクロプロピルまたはフェニルラジカルであり、後者は弗素、塩素、臭素、トリフルオロメチルおよび/または各々1~4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシにより核がモノ置換乃至トリ置換されていてもよく、 R^{3X} はa) 水素、メチルまたはエチル、

b) 3~8個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキルラジカル(該ラジカルは式

【0011】

【化7】

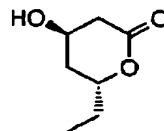


【0012】(式中、 X^X 、 R^{1X} 、 R^{2X} 、 R^{4X} および R^{5X} は前記の意味を有し、そして Z^X は水素原子、薬学的に許容し得る陽イオン、または式

【0013】

4

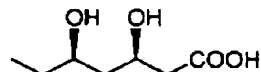
【化8】



【0014】で示される4(R)-ヒドロキシ-6-(S)-メチレン3,4,5,6,-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オンラジカル、または式

【0015】

【化9】



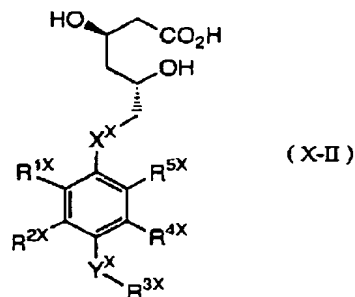
【0016】で示される相当する3(R),5(S)-ジヒドロキシヘキサン酸-6-イルラジカル、その薬学的に許容し得る塩基との塩またはその薬学的に許容し得るエステルである。)で示されるラジカルにより置換されていてもよい)、

20 【0017】c) 3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、または核がハロゲン、トリフルオロメチルおよび/または各々1~4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシによりモノ置換乃至トリ置換されていてもよいフェニルラジカル、または

【0018】d) Y^X が酸素であることを条件としてアセチルである。〕で示される4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-オン化合物および式(X-II)

【0019】

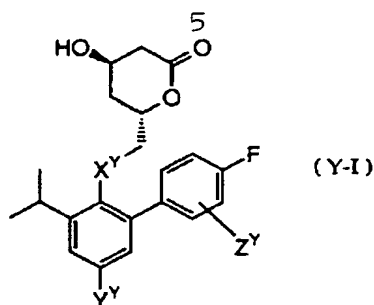
【化10】



40 【0020】(式中、 R^{1X} 、 R^{2X} 、 R^{3X} 、 R^{4X} 、 R^{5X} 、 X^X および Y^X は前記の意味を有する。)で示される相当する開放鎖状ジヒドロキシカルボン酸、およびそれらの薬学的に許容し得る塩が、HMG-CoAリダクターゼ阻害作用と抗酸化作用を併せ持つことが開示されている(特開平3-99075号)。一方、一般式(Y-I)

【0021】

【化11】



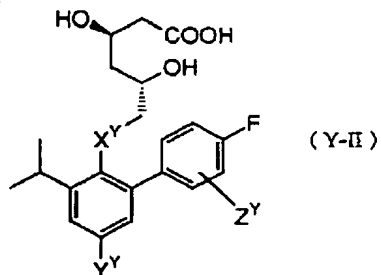
【0022】(式中、 X^Y は酸素またはイオウであり、 Y^Y は

a) 3～12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基であるか、

b) 3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであるか、またはハロゲン、トリフルオロメチル、および/または各々1～4個の炭素原子を有するアルキルまたはアルコキシからなる群から選ばれる1～3個の置換基で環において置換され得るフェニル基であり、 Z^Y は水素または1～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキルである。)で示される6-フェノキシメチル-4-ヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-オンおよび6-チオフェノキシメチル-4-ヒドロキシーテトラヒドロピラン-2-オン、および一般式(Y-I)の化合物が開環した一般式(Y-II)

【0023】

【化12】



【0024】で示されるジヒドロキシカルボン酸、およびその薬理的に許容できる塩基との塩ならびに薬学的に許容されるエステルがHMG-C○Aリダクターゼ阻害作用を持つことが開示されている(特開平1-319472号)。

【0025】

【発明の目的】本発明者らは、HMG-C○Aリダクターゼ阻害作用と抗酸化作用を併せ持つ新規な化合物を見出すべく研究を行ない、一般式(I)で示されるビフェニル誘導体が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

【0026】

【従来技術との比較】これまで、HMG-C○Aリダクターゼ阻害作用と抗酸化作用を併せもつビフェニル誘導体は全く知られていない。すなわち、前記式(X-I)または(X-II)で示される化合物は、HMG-C○Aリダクターゼ阻害と抗酸化作用を併せもつことが記載がされてい

6

るが、その構造に着目してみると、 X^X の結合したフェニル基のパラ位には必ず酸素または硫黄原子(Y^X)を介してフェニル基(R^{3X})が結合している。一方、本発明化合物ではLの結合したフェニル基のパラ位に直接フェニル基が結合することが必須であるので、両者の化学構造は著しく異なると言える。

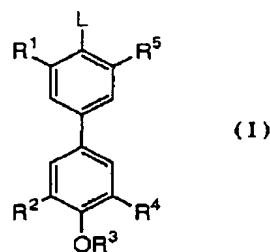
【0027】一方、前記式(Y-I)または(Y-II)で示される化合物は、 Y^Y が置換または無置換のフェニル基を表わす時にビフェニル構造をとり得るが、その置換基は水酸基やアシルオキシ基はとらない。この点で本発明化合物とは化学構造が異なるといえる。さらに、式(Y-I)または(Y-II)で示される化合物は、HMG-C○Aリダクターゼ阻害作用のみを有するのに対し、本発明化合物は該作用に抗酸化作用を併せもつ。このことは容易に予測できないことである。以上のことから本発明のビフェニル化合物は新規な化合物であり、また前記の従来技術からも容易に予測できないと言える。

【0028】

【発明の開示】本発明は、

1) 一般式(I)

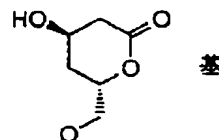
【化13】



30 (式中、 R^1 はC1～6のアルキル基またはC3～7のシクロアルキル基を表わし、 R^2 および R^4 は同一または異なり、水素原子、C1～8のアルキル基、C1～4のアルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C3～7のシクロアルキル基またはトリ(C1～4アルキル)シリル基を表わし、 R^3 は水素原子またはC2～5のアシル基を表わし、 R^5 はC1～6のアルキル基、C3～7のシクロアルキル基またはp-フルオロフェニル基を表わし、Lは

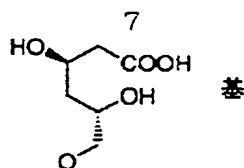
【0029】

40 【化14】



または

【化15】



【0030】を表わす。)で示されるビフェニル誘導体、およびそれらの非毒性塩、

2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0031】本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基、アルケニル基およびアルケニレン基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、アルケニレン基中の二重結合はE、ZおよびE/Z混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

【0032】一般式(I)中、 R^1 および R^5 によって表わされるC1~6のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル基およびこれらの異性体基である。 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 によって表わされるC3~7のシクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基である。

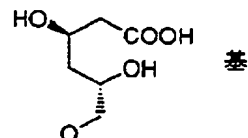
【0033】 R^2 および R^4 によって表わされるC1~8のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体基である。C1~4のアルコキシ基とはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体基である。ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。トリ(C1~4アル

8

キル)シリル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基がトリ置換したシリル基である。 R^3 によって表わされるC2~5のアシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基およびこれらの異性体基である。

【0034】

【塩】一般式(I)で示される本発明化合物のうちLが【化16】

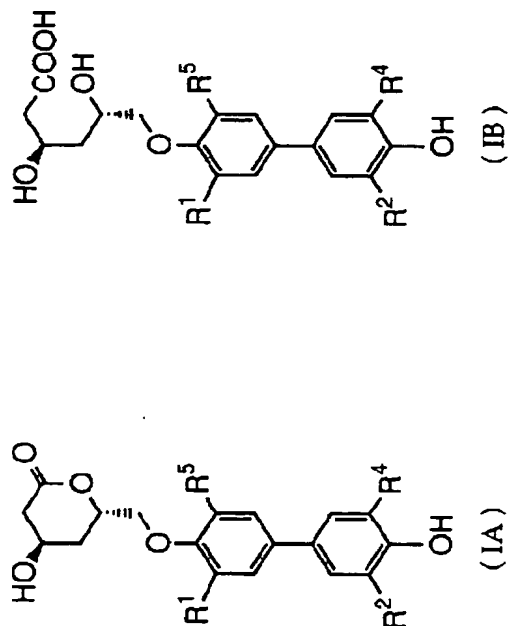


である化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。

【0035】塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。本発明の具体的な化合物として表1に記載の化合物およびそれらの非毒性塩および実施例に記載の化合物等が挙げられる。

【0036】

【表1】



| 番号 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | (IA)および(IB) | イソプロピル | アセチル | シクロペンチル | p-フルオロフェニル |
| 2 | 〃 | 〃 | 水素 | 〃 | 〃 |
| 3 | 〃 | メチル | アセチル | トリメチルシリル | 〃 |
| 4 | 〃 | 〃 | 水素 | 〃 | 〃 |
| 5 | 〃 | 〃 | アセチル | メチル | シクロプロピル |
| 6 | 〃 | 〃 | 水素 | 〃 | 〃 |
| 7 | シクロプロピル | 〃 | アセチル | 〃 | 〃 |
| 8 | 〃 | 〃 | 〃 | 〃 | 〃 |

【0037】

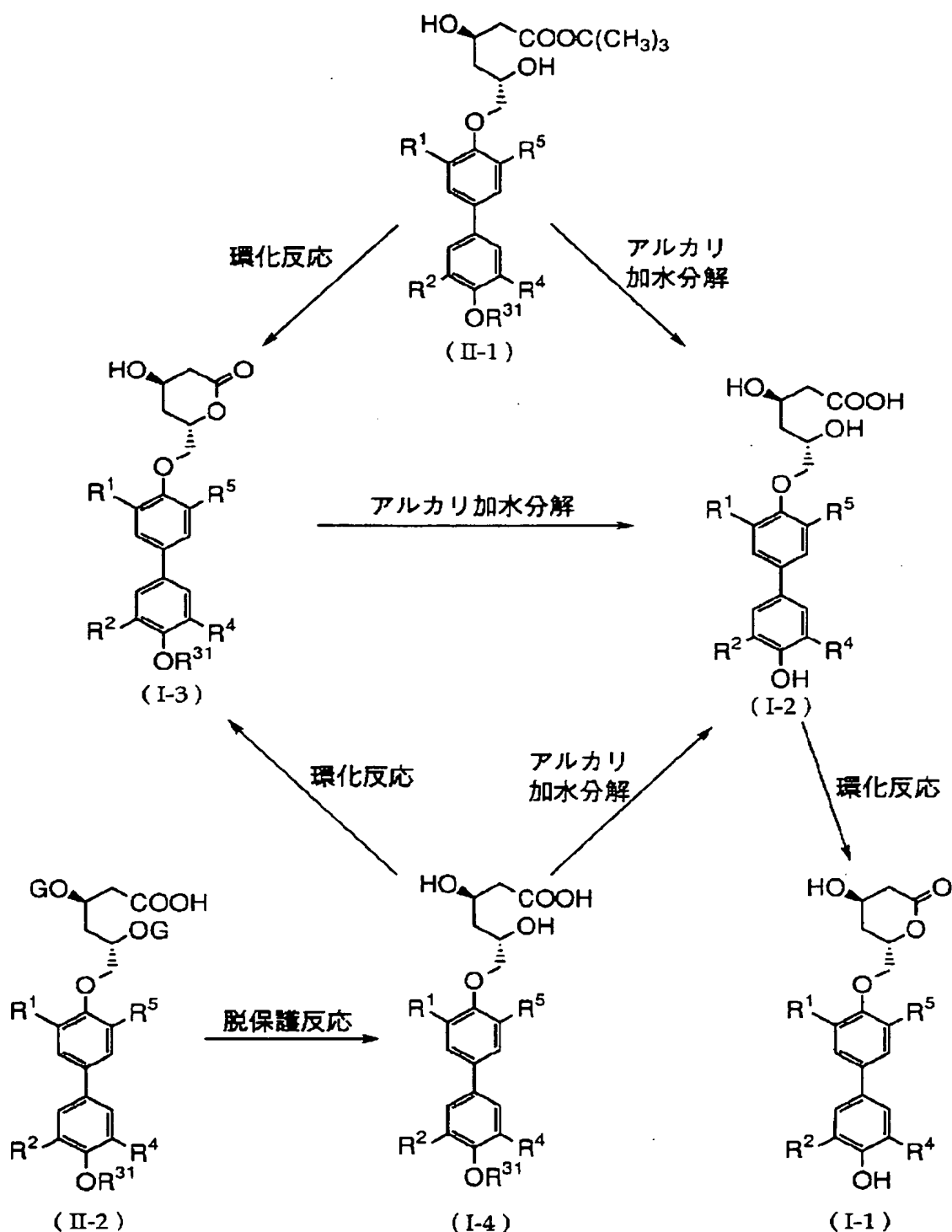
【本発明化合物の製造方法】一般式(I)で示される本
発明化合物は、反応工程式1に示した方法によって製造*

*される。

【0038】

【化17】

反応工程式 1



【0039】反応工程式1中、 R^{31} はC2～5のアシル基を表わし、Gはアルカリ条件で脱保護しない水酸基の保護基（例えば、テトラヒドロピラン-2-イル基、メトキシメチル基およびモープチルジメチルシリル基等）を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。

【0040】反応工程式1中、(I-2) から(I-1)、(I-

*4) から(I-3)、および(II-1)から(I-3)への環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ベンゼン、トルエンまたはキシレン等）中、有機酸（カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸またはピリジニウムp-トルエンスルホン酸等）存在下あるいは非存在下、80～150℃の温度で反応させることにより行なわれる。

13

【0041】反応工程式1中、(II-1)から(I-2)、(I-3)から(I-2)、および(I-4)から(I-2)へのアルカリ加水分解反応は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフランまたはジオキサン等）中、アルカリ金属の水和物（水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）の水溶液およびアルカリ金属の炭酸塩（炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム）存在下0～40℃の温度で行なわれる。

【0042】反応工程式1中、(II-2)から(I-4)への脱保護反応は公知である。例えば、酸による脱保護反応

14

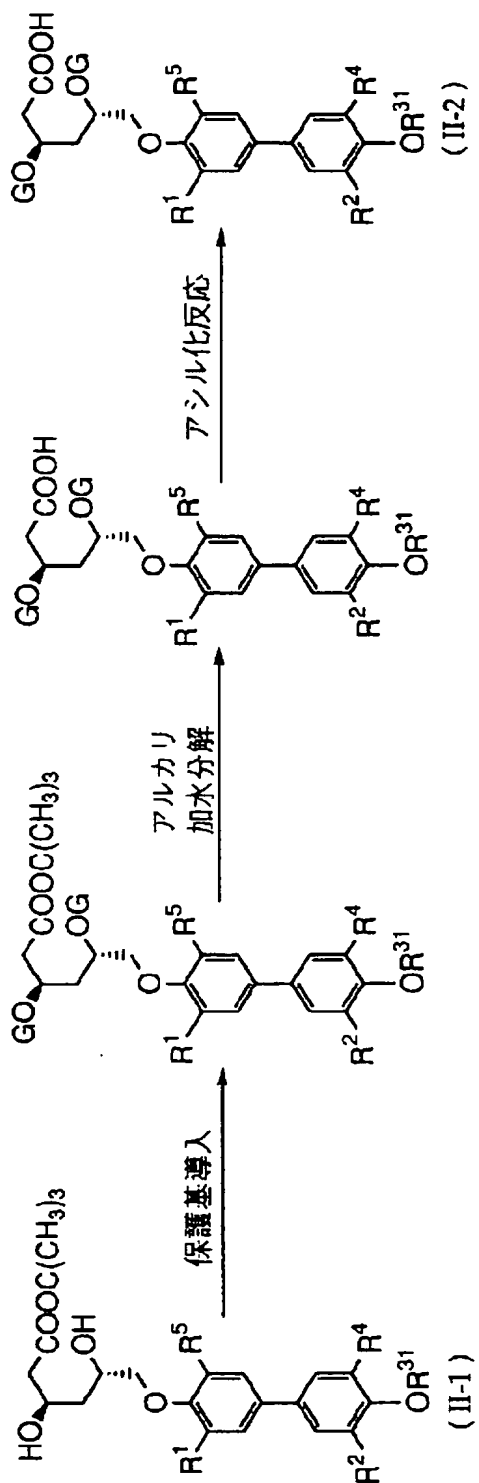
は、水と混和する有機溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフランまたはジオキサン等）中、有機酸（酢酸またはトリフルオロ酢酸）または無機酸（塩酸または硫酸）存在下0～40℃の温度で行なわれる。

【0043】一般式(II-2)で示される化合物は一般式(I-I)で示される化合物から公知の方法により製造することができる。例えば次の反応工程式2で示される方法により製造することができる。

【0044】

10 【化18】

反応工程式 2

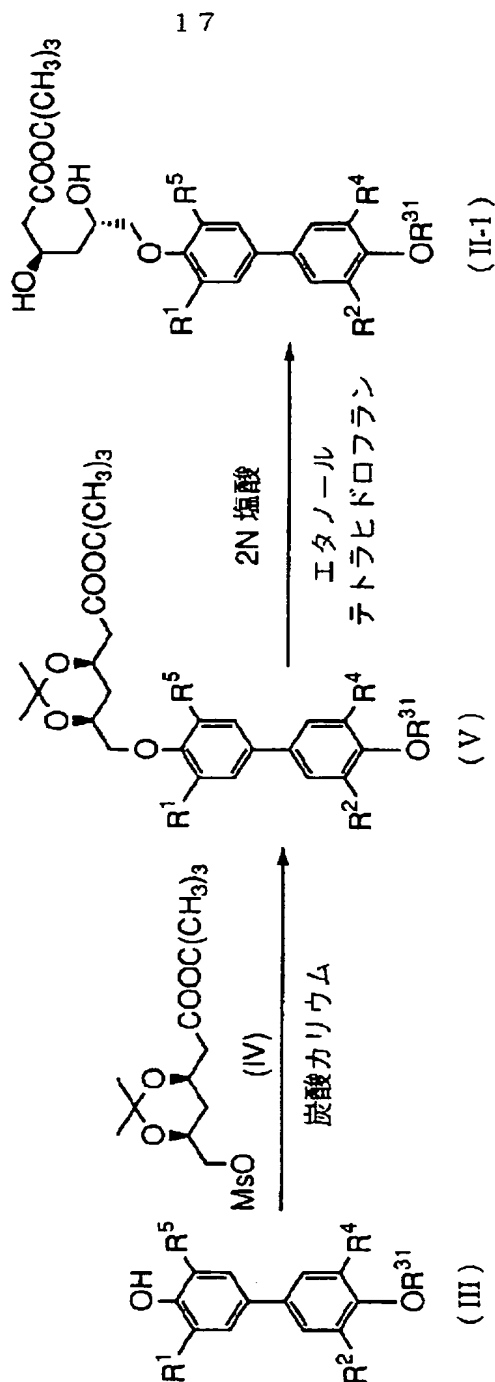


【0045】一般式(II-1)で示される化合物は公知の反応を用いることにより製造することができる。例えば次の反応工程式3で示される方法により製造することができる。

【0046】

【化19】

反応工程式 3



【0047】一般式(III)で示される化合物は公知の反応を用いることにより製造することができる。例えば実施例に記載した方法により製造することができる。一般式(IV)で示される化合物は公知である(特開平3-99075号)。

【0048】本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反

応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

【0049】

【本発明化合物の薬理活性】一般式(I)で示される化合物がHMG-CoAリダクターゼ阻害活性および/またはコレステロール生合成阻害活性および/または抗酸化活性を有することは以下の実験によって証明された。

10 【0050】i) ラット肝ミクロゾームを用いたHMG-CoAリダクターゼ阻害作用

【実験方法】-80℃で保存したラット肝ミクロゾーム画分を0.2 M KCl、10 mM EDTAおよび10 mMジチオトレイトールを含む0.1 Mリン酸カリウム緩衝液(pH7.0)に懸濁した。このミクロゾーム溶液60 μl(蛋白量50~80 μg)に20 μlの25 mM NADPHを加え、37℃で15分間インキュベートした後、1 μl(エタノールまたはジメチルスルホキシド溶液)の被検化合物と37℃で15分間インキュベートを行なった。

20 【0051】HMG-CoAリダクターゼ活性は、この反応液に20 μlの0.5 mM DL-3-ヒドロキシ-3-メチル[3-¹⁴C]-グルタリル-CoA(2 mCi/mmol)を加え全量100 μlとし、37℃で20分間のインキュベートを行ない生成した[¹⁴C]-メバロン酸を測定することにより求めた。

30 【0052】反応は、5 N塩酸10 μlを反応液に加え終了させた。その後、内部標準として[2-³H]-メバロンラクトン(0.01 μCi)を反応液に加え、更に37℃で15分間のインキュベートを行ない[¹⁴C]-メバロン酸を[¹⁴C]-メバロンラクトンに変換した。反応液中の[¹⁴C]-メバロンラクトンはTLC(展開溶媒; アセトン: トルエン=1:1, v/v)により分離し、液体シンチレーションカウンターにより測定した。

【0053】ii) Hep G2細胞におけるコレステロール生合成阻害作用

【実験方法】Hep G2細胞は、常法により10% FCS、100 U/mlペニシリンおよび100 μg/mlストレプトマイシンを含むD-MEM(DULBECCO'S MODIFIED EAGLE MEDIUM)(以下、メディアムと略す。)の中で継代し、直径22 mmの実験用ウェル(12well plate)の中で2次培養を行なった。

【0054】コレステロール生合成活性は、約70~90%のコンフルエントの状態となったHep G2細胞(12ウェルプレート)に500 μlのメディアムと1 μl(エタノールまたはジメチルスルホキシド溶液)の被検化合物を加え、加湿雰囲気(5%CO₂)で37℃で1時間インキュベートした後、10 μlの50 mM [¹⁴C]アセテート(1 mCi/mmol)を加え、さら

19

に3時間インキュベートを行ない、生成した $[^{14}\text{C}]$ コレステロールを測定することにより求めた。 $[^{14}\text{C}]$ コレステロールの測定は、細胞を $500\mu\text{l}$ の15%KOHで溶解した後、試験管に移し($200\mu\text{l}$ の15%KOHでウェルを洗浄)、内部標準として $10\mu\text{l}$ の $[1\alpha, 2\alpha(n)-^3\text{H}]$ コレステロール($0.03\mu\text{Ci}$)を添加した。この溶液に 1ml の10%KOH/エタノール(w/v)を加え、 90°C で1時間加熱した。水冷後、石油エーテルで抽出し、窒素ガスで風乾後、クロロホルム/ヘキサン(1/1, v/v)に溶解しTLC

(展開溶媒:ヘキサン:ジエチルエーテル:酢酸=8

5:15:4)により分離し、液体シンチレーションカウンタで測定した。
【0055】iii)in vitroの抗酸化作用
[実験方法]SD系ラット(体重200~350g)を頸静動脈切断により放血した後、肝臓を氷冷した生理食塩液で灌流し摘出した。5gの肝臓に45mlの1.15%KClを加えホモジネートを行ない、ラット肝10%ホモジネートを調製した。

【0056】in vitro抗酸化活性は、 $10\mu\text{l}$ (エタノールまたはジメチルスルホキシド溶液)の被検化合物と $185\mu\text{l}$ のラット肝10%ホモジネートを 37°C で1*

20

*0分間インキュベートを行なった後、 $5\mu\text{l}$ の8mM FeCl_2 溶液を加え、さらに 37°C で60分間のインキュベートを行ない、産生した過酸化脂質の量を測定することにより求めた。反応は、 $25\mu\text{l}$ の10mM BHTおよび $25\mu\text{l}$ の250mM EDTA溶液を加えることにより終了させた。また、反応液中の過酸化脂質は、TBA(チオバルビツール酸)法により定量した。

【0057】TBA反応物質の定量法は、反応液に 0.2ml の8.1%SDS、 1.5ml の20%酢酸(pH3.5)、 0.6ml の蒸留水および 1.5ml の0.8%TBA試薬溶液を加え、 95°C で1時間加熱し、その後冷却し、 1.0ml の蒸留水および 5.0ml のn-ブタノール-ピリジン混液(15:1)を加え、攪拌および遠心分離し、n-ブタノール-ピリジン層の吸光度測定(532nm)により行なった。なお、過酸化脂質量は、テトラメトキシプロパン1~10nmolを用い同様の操作を行ない、検量線を作成し求めた。HMG-CoAリダクターゼ阻害作用、コレステロール合成阻害作用、および抗酸化作用の結果を表2に示す。

【0058】

【表2】

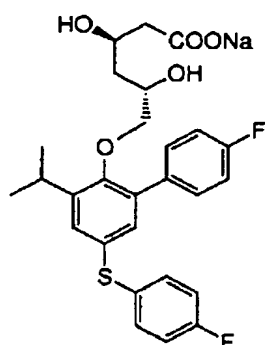
| 実施例番号 | $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$ | | |
|----------|-------------------------------|-------------|------|
| | HMG-CoAリダクターゼ阻害 | コレステロール合成阻害 | 抗酸化 |
| 1 | 0.16 | 0.1 | 3.6 |
| 1(b) | 0.053 | 0.04 | 66 |
| 1(e) | 0.21 | 0.062 | 14 |
| 2 | 0.16 | 0.08 | 5.6 |
| 2(b) | 0.048 | 0.1 | 91 |
| 2(e) | 0.15 | 0.095 | 11 |
| 2(h) | 0.067 | 0.15 | 100 |
| 3 | 0.051 | 0.032 | 4.4 |
| 比較化合物(1) | 0.014 | 0.0045 | >300 |
| 比較化合物(2) | 0.021 | 0.0088 | >300 |

【0059】

※ ※【化20】

2 1

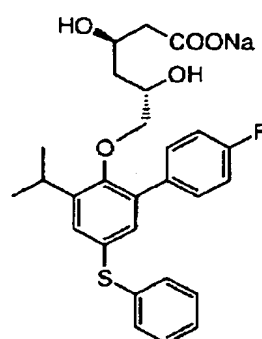
比較化合物 (1)



特開平3-099075号
実施例 1の化合物
[前記式(X-II)の化合物]

2 2

比較化合物 (2)



特開平3-099075号
実施例 4の化合物
[前記式(X-II)の化合物]

【0060】

【発明の効果】本発明化合物は、いずれも強力なHMG-C_oAリダクターゼ阻害作用およびコレステロール合成阻害作用を有していることがわかる。この作用は、前記式(X-II)で示される化合物とほぼ同等または若干弱い程度である。一方、本発明化合物の抗酸化作用はいずれも強力であり、しかも一般式(X-II)で示される比較化合物の数倍から100倍以上であることがわかった。

【0061】

【医薬品への適用】一般式(I)で示される本発明化合物はHMG-C_oAリダクターゼ阻害および／またはコレステロール合成阻害および／または抗酸化作用を有しているので、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、高リポタンパク血症、虚血性心疾患、冠動脈心臓病等の疾患の予防および／または治療に有用である。一般式(I)で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なる。通常、成人一人あたり、一回につき、1mgから1,000mgの範囲で、一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、一回につき100μgから100mgの範囲で、一日一回から数回非経口投与されるか、または、一日1時間から24時間の範囲で静脈内に接続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0062】本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれ

る。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0063】経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される溶液剤、乳濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤（精製水、エタノール）を含んでいてもよい。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号および同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

【0064】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶

20

30

40

50

23

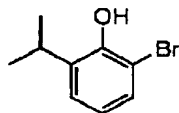
性の溶剤、懸濁剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す過程、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に無菌化水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟コウ、塗布剤、坐剤、およびベッサリー等が含まれる。

【0065】

【参考例および実施例】以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所に示されているカッコ内の溶媒は使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。特別の記載がない場合には、IRはKBr錠剤法で測定している。

【0066】参考例1

【化21】



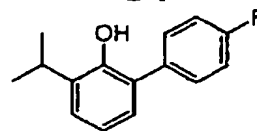
【0067】水酸化ナトリウム（47g）の水（200ml）溶液に $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ で臭素（1.98ml）を加えた。同温度で30分間撹拌した後、混合物に50%ジメチルアミン水溶液（40.8ml）を $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ で加えた。反応混合物を同温度で1時間撹拌した。反応混合物を塩化メチレン（200ml）で抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。このようにして得られた抽出物に $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$ で2-イソプロピルフェノール（50g）の塩化メチレン（90ml）溶液を加えた。反応混合物を同温度で2時間撹拌した。反応混合物に2N硫酸水溶液（100ml）を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をpH7になるまで加えた。混合物の有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：塩化メチレン=4：1）によって精製し、次の物性値を有する標題化合物（48g）を得た。

TLC：Rf 0.56（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）。

【0068】参考例2

【化22】

24

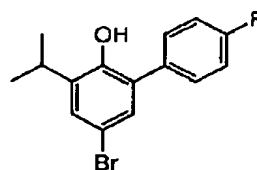


【0069】参考例1で製造した化合物（30g）のテトラヒドロフラン（80ml）溶液にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（1.03g）を加えて、室温で15分間撹拌した。混合物に1.0M p-フルオロフェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液（280ml）を滴下した。反応混合物を 80°C で9時間撹拌した。反応混合物を2N塩酸水溶液に 0°C で注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）によって精製し、次の物性値を有する標題化合物（12g）を得た。

TLC：Rf 0.22（ヘキサン：塩化メチレン=4：1）。

【0070】参考例3

【化23】

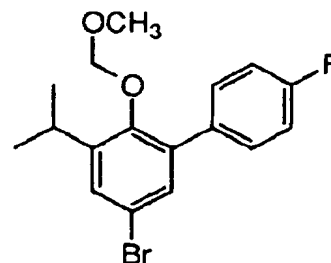


【0071】参考例2で製造した化合物（4.0g）の四塩化炭素（15ml）溶液に 0°C で臭素（1.08ml）を加えた。反応混合物を 0°C で30分間撹拌した。反応混合物に 0°C で飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=50：1）によって精製し、次の物性値を有する標題化合物（5.38g）を得た。

TLC：Rf 0.40（ヘキサン：酢酸エチル=10：1）。

【0072】参考例4

【化24】



【0073】参考例3で製造した化合物（800mg）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に 0°C で水素化

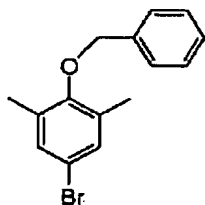
25

ナトリウム(112mg, 60%含有)を加えた。室温で10分間攪拌した後、0℃でメトキシメチルクロリド(0.22ml)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=50:1)によって精製し、次の物性値を有する標題化合物(840mg)を得た。

TLC: R_f 0.32 (ヘキサン:酢酸エチル=30:1)。

【0074】参考例5

【化25】

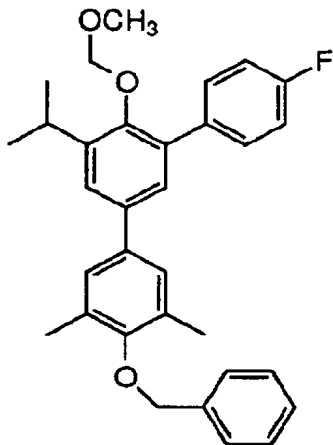


【0075】4-ブromo-2,6-ジメチルフェノール(6.4g)のテトラヒドロフラン(40ml)とジメチルホルムアミド(20ml)の混合溶液に、0℃で水素化ナトリウム(1.3g, 60%含有)を加えた。室温で10分間攪拌した後、0℃で臭化ベンジル(3.44ml)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン)によって精製し、次の物性値を有する標題化合物(9.3g)を得た。

TLC: R_f 0.50 (ヘキサン:酢酸エチル=30:1)。

【0076】参考例6

【化26】



【0077】マグネシウム(139mg)のテトラヒドロフラン(1ml)懸濁液に、1,2-ジブromoエタンを1~2滴加えた。混合物に、参考例5で製造した化合物(1.39g)のテトラヒドロフラン溶液(3ml)をゆ

26

っくり滴下した。混合物を80℃で3時間攪拌した。この混合物を参考例4で製造した化合物(840mg)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(28mg)を加え、15分間攪拌した溶液に滴下した。反応混合物を80℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷-1N塩酸水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=50:1)によって精製し、次の物性値を有する標題化合物(876mg)を得た。

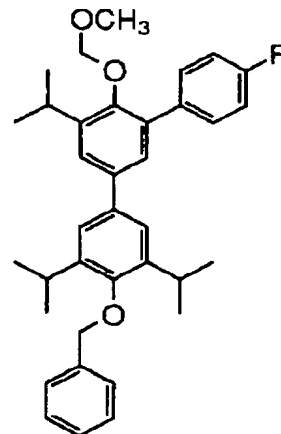
TLC: R_f 0.33 (ヘキサン:酢酸エチル=20:1)。

【0078】参考例6(a)~(j)

参考例5で製造した化合物の代わりに相当する化合物を用いて参考例6と同様の操作をして以下に示す化合物を得た。

【0079】参考例6(a)

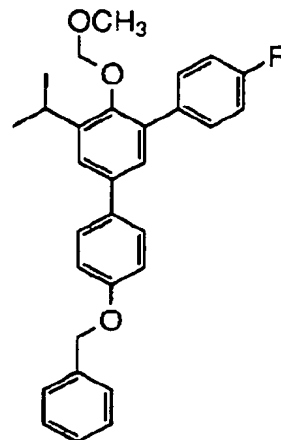
【化27】



TLC: R_f 0.18 (ヘキサン:酢酸エチル=30:1)。

【0080】参考例6(b)

【化28】



40

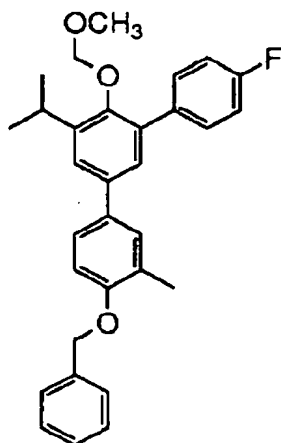
50

27

TLC: R_f 0.15 (ヘキサン:酢酸エチル=30:1)。

【0081】参考例6(c)

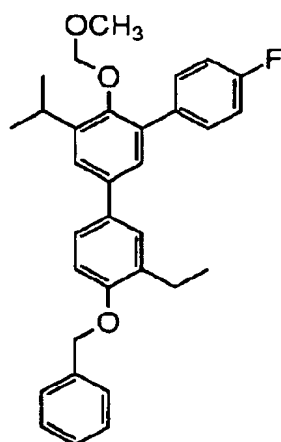
【化29】



TLC: R_f 0.38 (ヘキサン:酢酸エチル=10:1)。

【0082】参考例6(d)

【化30】

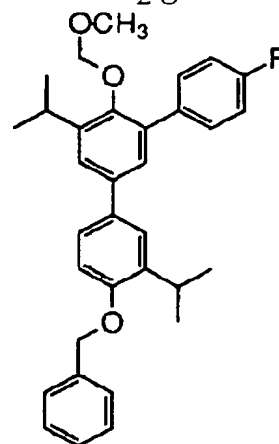


TLC: R_f 0.34 (ヘキサン:酢酸エチル=10:1)。

【0083】参考例6(e)

【化31】

28

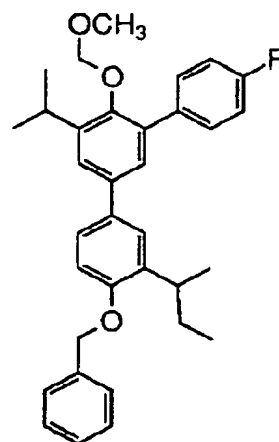


10

TLC: R_f 0.24 (ヘキサン:酢酸エチル=30:1)。

【0084】参考例6(f)

【化32】



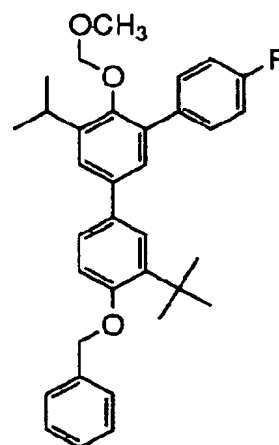
20

30

TLC: R_f 0.28 (ヘキサン:酢酸エチル=30:1)。

【0085】参考例6(g)

【化33】

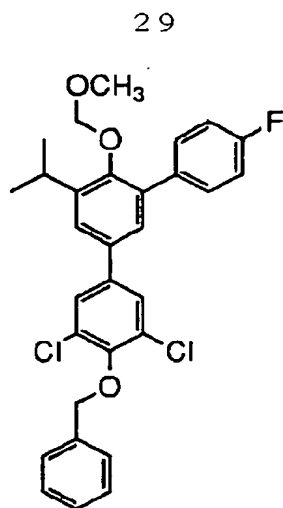


40

TLC: R_f 0.33 (ヘキサン:酢酸エチル=30:1)。

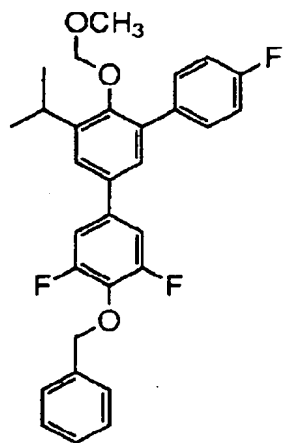
50 【0086】参考例6(h)

【化34】



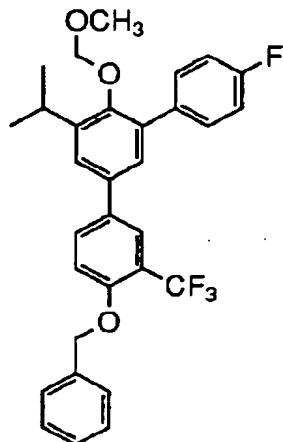
TLC : R f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1)。

【0087】参考例6 (i)
【化35】



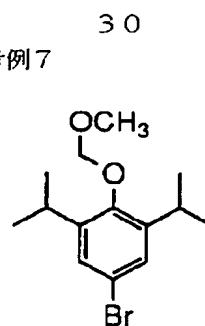
TLC : R f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1)。

【0088】参考例6 (j)
【化36】



TLC : R f 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1)。

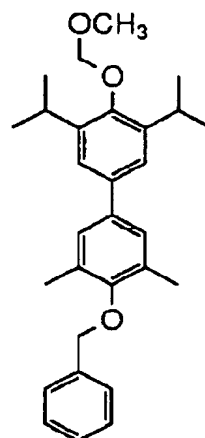
【0089】参考例7
【化37】



- 10 参考例2で製造した化合物の代わりに2, 6-ジイソプロピルフェノールを用いて参考例3→参考例4と同様の操作をして次の物性値を有する標題化合物を得た。
TLC : R f 0.70 (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1)。

【0090】参考例8
【化38】

20



- 30 参考例4で製造した化合物の代わりに参考例7で製造した化合物を用いて参考例6と同様の操作をして次の物性値を有する標題化合物を得た。

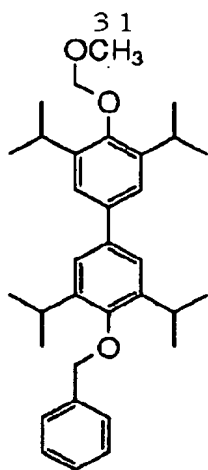
TLC : R f 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1)。

【0091】参考例8 (a) および8 (b)

参考例5で製造した化合物の代わりに相当する化合物を用いて参考例8と同様の操作をして以下の化合物を得た。

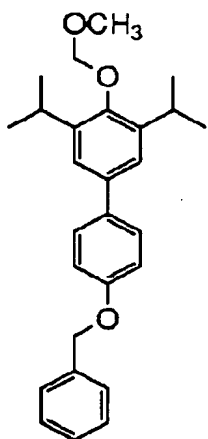
【0092】参考例8 (a)

- 40 【化39】



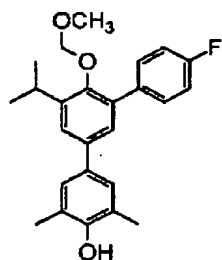
TLC: Rf 0.36 (ヘキサン:酢酸エチル=30:1)。

【0093】参考例8(b)
【化40】



TLC: Rf 0.19 (ヘキサン:酢酸エチル=30:1)。

【0094】参考例9
【化41】



【0095】参考例6で製造した化合物(860mg)のメタノール(20ml)とテトラヒドロフラン(5ml)の混合溶液に10%パラジウム-炭素(860mg)を加えた。反応混合物を水素ガス雰囲気下室温で1時間撹拌した。反応混合物をセライト(商品名)を通してろ過し、ろ液を濃縮し、次の物性値を有する標題化合物(700mg)を得た。

TLC: Rf 0.22 (ヘキサン:酢酸エチル=10:

10

30

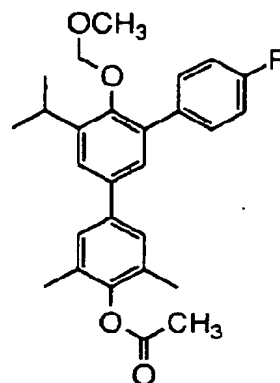
40

50

32

1)。

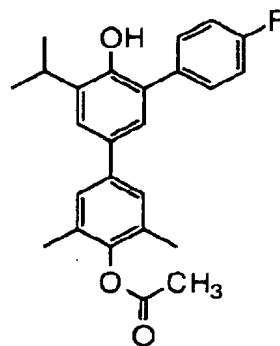
【0096】参考例10
【化42】



【0097】参考例9で製造した化合物(700mg)のピリジン(10ml)溶液に、室温で無水酢酸(2ml)を加えた。反応混合物を1N塩酸水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、次の物性値を有する標題化合物(736mg)を得た。

TLC: Rf 0.29 (ヘキサン:酢酸エチル=10:1)。

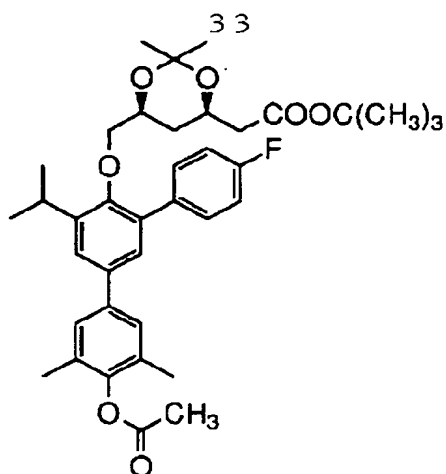
【0098】参考例11
【化43】



【0099】参考例10で製造した化合物(726mg)に4N塩酸ジオキサン溶液(10ml)を加えた。反応混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物に2N水酸化ナトリウム水溶液をpH5になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)によって精製し、次の物性値を有する標題化合物(651mg)を得た。

TLC: Rf 0.26 (ヘキサン:酢酸エチル=10:1)。

【0100】参考例12
【化44】

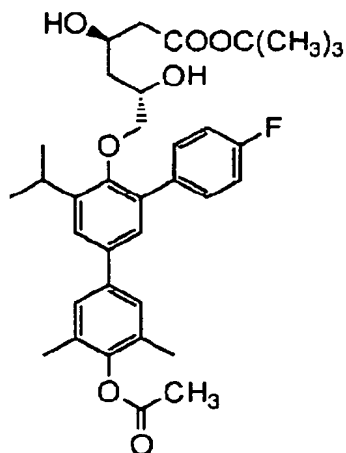


【0101】参考例11で製造した化合物(651mg)のジメチルスルホキシド(10ml)溶液に、アルゴン雰囲気下で炭酸カリウム(550mg)、18-クラウン-6(1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサオキサシクロオクタデカン)(2mg)およびtert-ブチル(3R, 5S)-6-メチルスルホニルオキシ-3, 5-オ-イソプロピリデン-3, 5-ジヒドロキシヘキサノエート(673mg)を順次加えた。反応混合物を80℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=15:1)によって精製し、次の物性値を有する標題化合物(716mg)を得た。

TLC: Rf 0.46 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)。

【0102】参考例13

【化45】



【0103】参考例12で製造した化合物(716mg)のエタノール(10ml)とテトラヒドロフラン(10ml)の混合溶液に0℃で2N塩酸水溶液(1ml)を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢

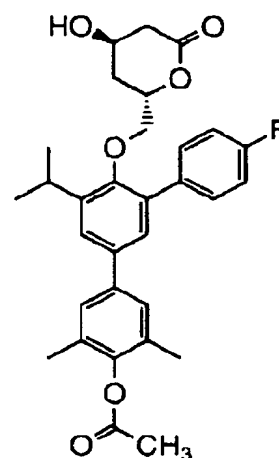
34

酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)によって精製し、次の物性値を有する標題化合物(547mg)を得た。
TLC: Rf 0.31 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

【0104】実施例1

【化46】

10



20

【0105】参考例13で製造した化合物(270mg)のトルエン(10ml)溶液にカンファースルホン酸(1mg)を加えた。反応混合物を120℃で18時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)によって精製し、次の物性値を有する標題化合物(90mg)を得た。

30 TLC: Rf 0.28 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

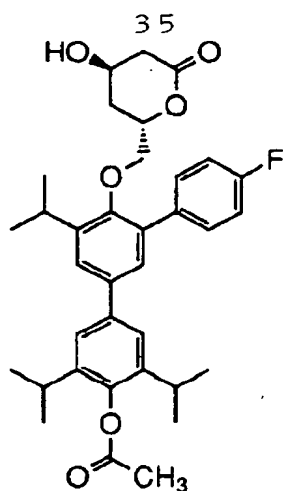
IR: 3433, 2965, 1753, 1708, 1606, 1511, 1461, 1371, 1349, 1263, 1229, 1198, 1159, 1082, 998, 977, 915, 864, 838 cm⁻¹。

【0106】実施例1(a)~1(m)

参考例6で製造した化合物の代わりに参考例6(a)~6(j)、参考例8、参考例8(a)および参考例8(b)で製造した化合物を用いて参考例9→参考例10→参考例11→参考例12→参考例13→実施例1と同様の操作をして以下に示す本発明化合物を得た。

【0107】実施例1(a)

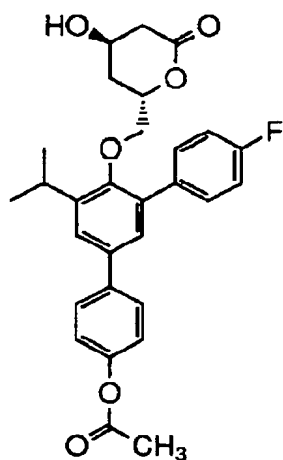
【化47】



TLC: R_f 0.35 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;
IR: 3450, 2965, 2932, 2872, 1762, 1742, 1605, 1511, 1443, 1386, 1367, 1331, 1224, 1196, 1135, 1078, 1055, 997, 915, 875, 840 cm⁻¹.

【0108】実施例1 (b)

【化48】

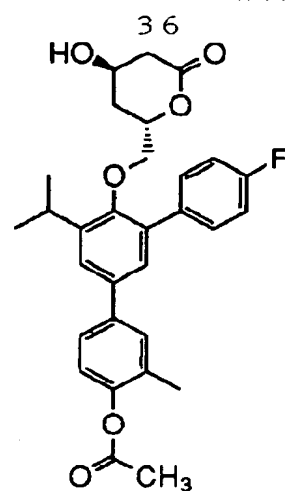


TLC: R_f 0.25 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;
IR: 3446, 2964, 2930, 1741, 1606, 1510, 1465, 1371, 1326, 1225, 1197, 1167, 1079, 1057, 1016, 997, 915, 840 cm⁻¹.

【0109】実施例1 (c)

【化49】

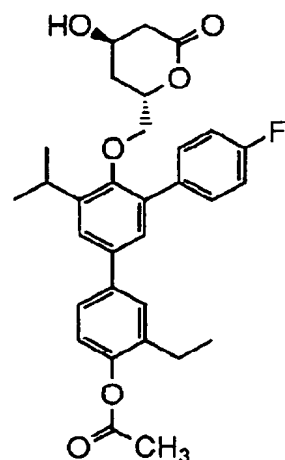
10



TLC: R_f 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;
IR: 3447, 2964, 1741, 1605, 1511, 1465, 1371, 1327, 1223, 1197, 1162, 1121, 1079, 1057, 997, 915, 839, 670, 553 cm⁻¹.

【0110】実施例1 (d)

20 【化50】

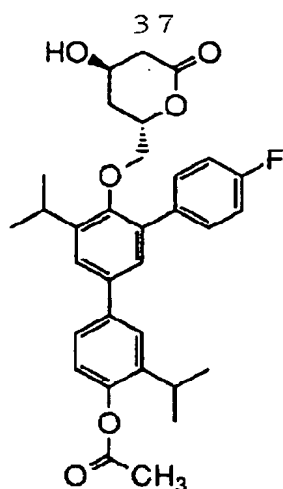


30

TLC: R_f 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;
IR: 3436, 2969, 1761, 1714, 1606, 1511, 1463, 1372, 1222, 1198, 1163, 1124, 1082, 998, 915, 880, 841, 555 cm⁻¹.

【0111】実施例1 (e)

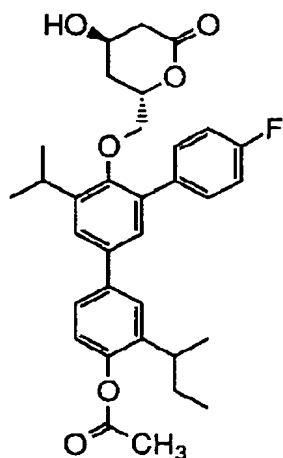
40 【化51】



TLC: R_f 0.29 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);
IR: 3529, 2968, 1742, 1605, 1510, 1467, 1370, 1340, 1220, 1196, 1160, 1078, 1053, 1027, 949, 914, 888, 832, 589, 514 cm⁻¹.

【0112】実施例1 (f)

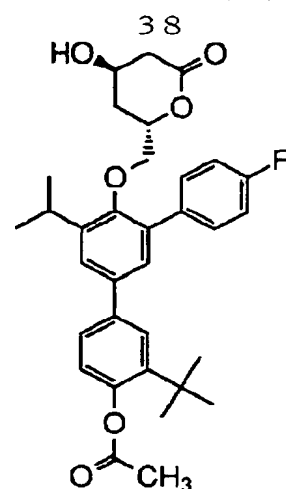
【化52】



TLC: R_f 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);
IR: 3531, 2964, 1742, 1605, 1510, 1466, 1371, 1344, 1252, 1194, 1171, 1160, 1083, 1052, 1024, 949, 912, 888, 833, 588, 513 cm⁻¹.

【0113】実施例1 (g)

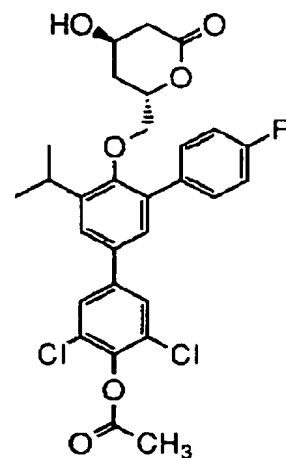
【化53】



TLC: R_f 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);
IR: 3524, 2965, 2870, 1737, 1605, 1510, 1466, 1451, 1373, 1328, 1236, 1214, 1202, 1132, 1077, 1056, 999, 881, 846, 705, 577, 514 cm⁻¹.

【0114】実施例1 (h)

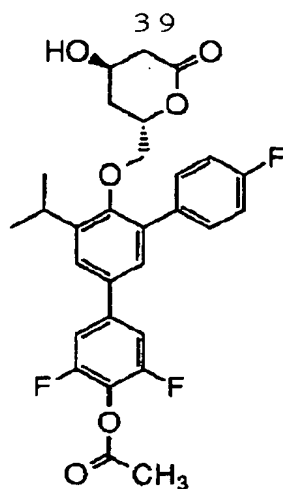
【化54】



TLC: R_f 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);
IR: 3370, 2963, 1756, 1718, 1605, 1562, 1511, 1495, 1450, 1389, 1328, 1234, 1203, 1160, 1078, 1059, 996, 866, 839, 800, 554 cm⁻¹.

【0115】実施例1 (i)

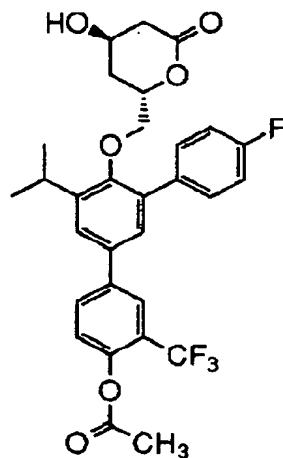
【化55】



TLC : R f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;
IR : 3431, 2965, 1754, 1718, 1605, 1531, 1510, 1451, 1389, 1221, 1176, 1078, 1058, 1015, 839 cm^{-1} .

【0116】実施例1(j)

【化56】

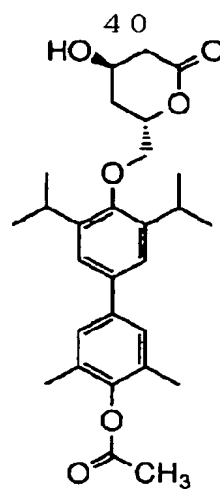


TLC : R f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;
IR : 3402, 2965, 1756, 1713, 1621, 1511, 1466, 1443, 1409, 1387, 1351, 1316, 1295, 1261, 1229, 1202, 1161, 1133, 1078, 1054, 997, 883, 837, 679, 599, 554, 518 cm^{-1} .

【0117】実施例1(k)

【化57】

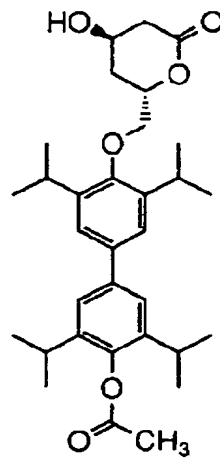
10



TLC : R f 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
IR : 3406, 2968, 2873, 1755, 1719, 1469, 1446, 1387, 1306, 1248, 1215, 1184, 1162, 1080, 1055, 999, 913, 866, 703 cm^{-1} .

【0118】実施例1(l)

20 【化58】

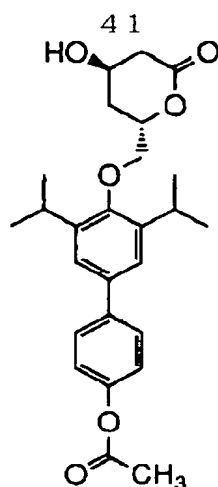


30

TLC : R f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
IR : 3557, 2966, 2871, 1742, 1598, 1548, 1467, 1444, 1384, 1366, 1329, 1235, 1180, 1166, 1083, 1058, 1025, 949, 917, 875, 819 cm^{-1} .

【0119】実施例1(m)

40 【化59】

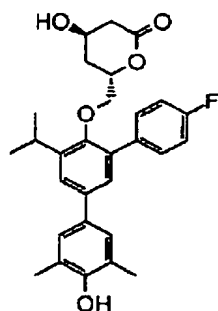


TLC : R_f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

IR : 3399, 2970, 2874, 1756, 1717, 1511, 1447, 1387, 1300, 1252, 1227, 1201, 1184, 1168, 1089, 1057, 1016, 997, 917, 888, 850 cm⁻¹.

【0120】実施例2

【化60】



【0121】実施例1で製造した化合物(270mg)のエタノール(4ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を0℃で1N塩酸水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をトルエン(15ml)を溶かし、120℃で6時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン : 酢酸 : エチル = 2 : 1 → 1 : 1)によって精製し、次の物性値を有する標題化合物(105mg)を得た。

TLC : R_f 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

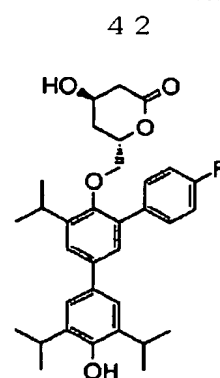
IR : 3436, 2984, 1719, 1605, 1510, 1461, 1387, 1256, 1204, 1078, 996, 870, 839 cm⁻¹.

【0122】実施例2(a)~2(m)

実施例1で製造した化合物の代わりにそれぞれ実施例1(a)~1(m)で製造した化合物を用いて実施例2と同様の操作をして以下に示す本発明化合物を得た。

【0123】実施例2(a)

【化61】



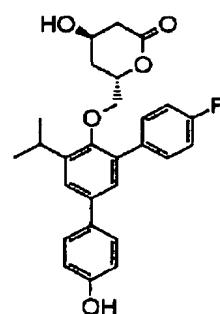
10

TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

IR : 3450, 2964, 1719, 1511, 1442, 1386, 1202, 1158, 1078, 1054, 997, 874, 839 cm⁻¹.

【0124】実施例2(b)

【化62】



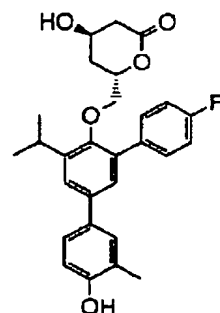
20

TLC : R_f 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

IR : 3420, 2964, 1713, 1611, 1510, 1449, 1388, 1264, 1230, 1202, 1078, 997, 835 cm⁻¹.

【0125】実施例2(c)

【化63】

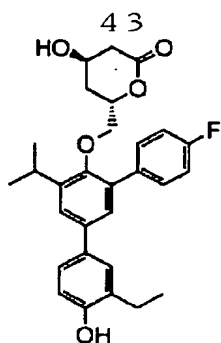


TLC : R_f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

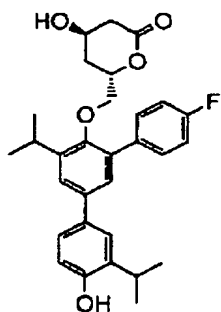
IR : 3351, 3516, 2966, 2361, 1718, 1606, 1510, 1463, 1380, 1335, 1256, 1219, 1196, 1160, 1118, 1079, 1056, 1020, 994, 884, 844, 815, 557, 520 cm⁻¹.

【0126】実施例2(d)

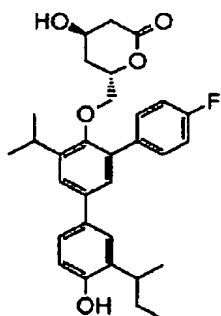
【化64】



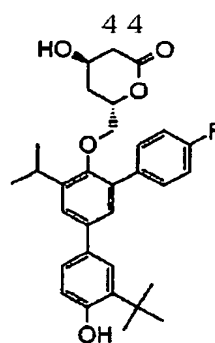
TLC: R_f 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);
 IR: 3415, 2965, 2932, 2872, 2361, 1714, 1607, 1510, 1465, 1440, 1387, 1255, 1201, 1160, 1127, 1078, 1058, 996, 881, 839, 554, 517 cm⁻¹.
 【0127】実施例2(e)
 【化65】



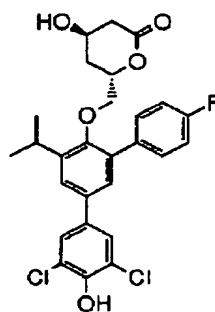
TLC: R_f 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);
 IR: 3406, 2963, 2871, 2362, 1714, 1606, 1510, 1466, 1438, 1387, 1332, 1240, 1201, 1159, 1078, 1057, 996, 882, 838, 556, 517 cm⁻¹.
 【0128】実施例2(f)
 【化66】



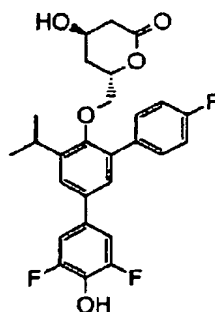
TLC: R_f 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);
 IR: 3413, 2963, 2873, 1714, 1607, 1511, 1464, 1439, 1387, 1338, 1236, 1201, 1159, 1079, 997, 882, 839, 516 cm⁻¹.
 【0129】実施例2(g)
 【化67】



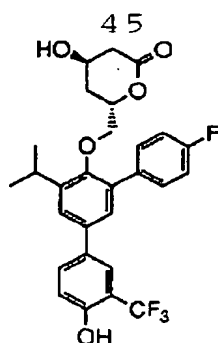
10 TLC: R_f 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);
 IR: 3424, 2960, 1698, 1606, 1510, 1467, 1388, 1343, 1260, 1203, 1160, 1078, 1056, 997, 882, 840, 552 cm⁻¹.
 【0130】実施例2(h)
 【化68】



20 TLC: R_f 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);
 IR: 3370, 2963, 1718, 1605, 1562, 1511, 1495, 1450, 1389, 1328, 1234, 1203, 1160, 1078, 1059, 996, 866, 839, 800, 554 cm⁻¹.
 【0131】実施例2(i)
 【化69】

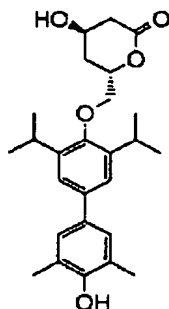


40 TLC: R_f 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 3);
 IR: 3431, 2965, 1718, 1605, 1531, 1510, 1451, 1389, 1221, 1176, 1078, 1058, 1015, 839 cm⁻¹.
 【0132】実施例2(j)
 【化70】



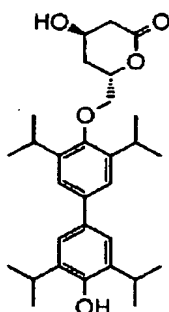
TLC: R_f 0.29 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:3);
IR: 3402, 2965, 1713, 1621, 1511, 1466, 1443, 1409, 1387, 1351, 1316, 1295, 1261, 1229, 1202, 1161, 1133, 1078, 1054, 997, 883, 837, 679, 599, 554, 518 cm⁻¹.

【0133】実施例2(k)
【化71】



TLC: R_f 0.25 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);
IR: 3426, 2964, 2870, 1718, 1604, 1495, 1470, 1387, 1304, 1324, 1255, 1197, 1080, 1027, 997, 947, 868 cm⁻¹.

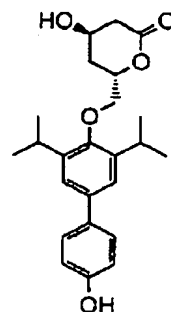
【0134】実施例2(l)
【化72】



46

TLC: R_f 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);
IR: 3436, 2964, 2871, 1719, 1460, 1442, 1385, 1364, 1313, 1256, 1196, 1081, 1055, 998, 872 cm⁻¹.

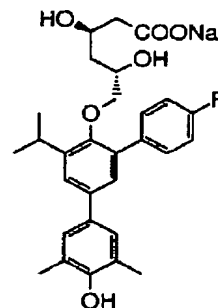
【0135】実施例2(m)
【化73】



10

TLC: R_f 0.18 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);
IR: 3284, 2963, 1713, 1613, 1519, 1451, 1388, 1363, 1341, 1299, 1270, 1256, 1228, 1183, 1075, 1061, 1048, 1028, 999, 885, 834 cm⁻¹.

【0136】実施例3
【化74】



【0137】実施例2で製造した化合物(555mg)のジオキサン(5ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(1.16ml)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をそのまま凍結乾燥し、次の物性値を有する標題化合物(580mg)を得た。

TLC: R_f 0.21 (塩化メチレン: メタノール=10:1);
IR: 3431, 1568, 1510, 1452, 1404, 1327, 1219, 1202, 1158, 1101, 1071, 1016, 873, 840, 557 cm⁻¹.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

C07C 51/367

C07D 309/30

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(25)

特開平7-89898

C07F 7/08

A